

Una nueva era en el tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP)

José Luis Olea Vallejo

Unidad de Vitreo-Retina
Hospital Son Espases. Palma de Mallorca
Académico numerario

Pocos artículos publicados son capaces de modificar nuestras pautas de manejo arraigadas durante años. Sin embargo, el trabajo aparecido en el número de febrero de este mismo año de la prestigiosa revista *The New England Journal of Medicine* y titulado "*Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity*" ha cambiado para siempre y de forma sustancial el manejo de alguno de estos casos, especialmente los más graves.

La retinopatía del prematuro (ROP) es la principal causa de ceguera en la infancia, en los países civilizados. La mejora en el manejo de los grandes prematuros en las unidades pediátricas de cuidados intensivos ha hecho que sobrevivan niños más inmaduros y ha producido un aumento de la incidencia de muchas enfermedades asociadas a esta inmadurez, entre las que se encuentra la ROP.

La ROP es una vasculopatía retiniana obliterante periférica capaz de producir neovasos retinianos; producida básicamente por la acción del oxígeno sobre las yemas vasculares en desarrollo, ya que la vascularización de la retina no alcanza la periferia hasta las 40-45 semanas postmenstruales. En los estadios más avanzados puede producir una ectopia macular o un desprendimiento de retina bilateral producido por la contracción del tejido fibrovascular anómalo.

En 1988 la destrucción de la retina periférica no vascularizada, con criocoagulación (CRYO-ROP Study), produjo un descenso de las complicaciones más graves, pero sobre todo nos permitió conocer las indicaciones para el tratamiento y estandarizó los estadios de la enfermedad y las zonas del ojo, que todavía hoy utilizamos y que son tan importantes para identificar los casos de mal pronóstico sin tratamiento.

Esta técnica efectiva pero traumática, fue mejorada en los años 1990, con la introducción del laser; su administración a través de la pupila, permitía la ablación retiniana, sacrificando sólo las capas más superficiales de la coroides. En el año 2003, otro estudio multicéntrico, denominado ETROP (*Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial*)

identificó, en estadios más precoces, a los niños que necesitaban tratamiento, mejorando los resultados.

La patogenia de la enfermedad era bien conocida: las células periféricas retinianas, sin la vascularización necesaria, producían una serie de factores que inducían la neovascularización retiniana; el más importante es el "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF); es una vía inespecífica y responsable de otra patología retiniana. En el año 2004 se comercializa el bevacizumab (Avastin®), un anticuerpo monoclonal antiVEGF, y se ha utilizado, vía intravítrea, "off label" en otra patología ocular, donde el VEGF es el principal responsable (degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, ...) con excelentes resultados.

Las primeras publicaciones de su uso en ROP aparecieron en el año 2008, en casos con opacidad de medios y/o muy mal pronóstico; sin embargo se necesitaba un estudio prospectivo o randomizado que permitiera comparar la eficacia del bevacizumab frente a la fotocoagulación; este fue el denominado BEAT-ROP Cooperative Group (*Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity*). Recluta entre marzo de 2008 y agosto del 2010, 300 niños, que cumplen los criterios de tratamiento (estado 3+ en zona I o zona II posterior) y randomiza el niño, los dos ojos, a un tratamiento o a otro; la variable principal es la recurrencia de la ROP antes de las 54 semanas postmenstrual. El resultado es claro, sólo el 4 % de los niños del grupo tratado con bevacizumab frente al 22 % del grupo tratado con laser, recidivaron, y la diferencia resultó estadísticamente significativa ($p = 0,002$).

Pero el grupo del bevacizumab, demostró tener otras ventajas: ningún niño precisó intubación, por el tratamiento; en el grupo del bevacizumab (la inyección intravítrea, no precisa analgesia o sedación profunda y es una maniobra muy corta) mientras que alrededor del 70 % de los del grupo del laser si precisó de intubación. ($p < 0,001$).

La incidencia de pliegue o ectopia macular fue del 30 % con el laser frente al 0 % con el bevacizumab.

Si bien la incidencia de la complicación más grave, que fue el desprendimiento de retina, fue similar en ambos grupos (alrededor del 3 %).

Pero no todo son ventajas. La serie es pequeña, no tiene suficiente número de casos para evaluar todos los aspectos de seguridad; aunque no tuvieron ninguna endoftalmitis, ésta es una complicación devastadora que va ligada a la técnica de las inyecciones intravítreas. Los estudios en modelo animal, indican que el bevacizumab puede alcanzar niveles sistémicos, y el VEGF está implicado en el desarrollo vascular de muchos órganos en formación, y en teoría podría tener algún efecto adverso, aunque hasta ahora no ha sido publicado ninguno. Localmente, su uso tardío con la proliferación avanzada podría provocar o agravar el desprendimiento de retina.

El propio grupo subdivide la muestra en función de la localización de las lesiones en dos subgrupos, aquellas lesiones en zona 1 (muy posteriores y de peor pronóstico) y aquellos con lesiones en zona 2 posterior. La recurrencia, por ojos, fue respectivamente del 3,2 % frente al 34,8 % a favor del bevacizumab en lesiones en zona 1 y del 5,1 % frente al 11,2 % en la zona 2; las diferencias entre el laser y el bevacizumab no fueron significativas, en las lesiones en zona 2, a pesar de reducir a la mitad el número de ojos con recurrencia.

Aunque ya era conocida la peor respuesta al laser de las lesiones en zona 1 que en zona 2, el bevacizumab, fue igual de eficaz con las lesiones en ambas zonas. Por último, el estudio fotográfico demuestra que en los ojos tratados con bevacizumab se produce la vascularización completa de la periferia retiniana, mientras que el laser produce una falta de desarrollo de estos vasos, lo que hace al primero mucho más fisiológico.

Por tanto, aquellos pacientes que precisen tratamiento con lesiones en zona 1, es mandatorio el uso del bevacizumab intravítreo, y en los casos con lesiones en zona 2, se obtienen menor tasa de pliegues maculares, menor número de intubaciones por la técnica anestésica necesaria y se desarrollan de forma fisiológica la vasculatura retiniana periférica, y aunque la necesidad de retratamiento se reduce a la mitad, quizá el pequeño número de casos hizo que las diferencias no fueran significativas.

Como técnica, globalmente, sí existen diferencias en cuanto a eficacia, siendo superior la inyección intravítreo de bevacizumab sobre la fotocoagulación.

Aunque se necesitan más estudios, y sería conveniente la realización de pruebas que permitan su aprobación comercial, la aparición de este artículo debe modificar nuestro comportamiento en la ROP. El bevacizumab intravítreo se ha mostrado como una herramienta revolucionaria en la lucha contra la ceguera en estos niños, aportando por primera vez desde 1988, algo superior a la ablación retiniana.

Bibliografía

1. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ (for BEAT-ROP Cooperative Group). Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364:603-615.
2. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28:Suppl:S19-S25.
3. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:1061-1063.
4. Kusaka S, Shima C, Wada K et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1450-1455.
5. Dorta P, Kychental A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina* 2010; 30:Suppl:S24-S31.
6. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1684-1696.
7. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:471-479.
8. An international committee for the classification of retinopathy of prematurity. the international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:991-999.
9. Axer-Siegel R, Snir M, Cotlear D, et al. Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1383-1386.

